

UJI TERATOGENIK CAMPURAN SERBUK BIJI JINTEN HITAM (*Nigella sativa* L.), BIJI KELABET (*Trigonella foenum-graecum* L.), DAN GINSENG (*Panax ginseng* C. A. Mey.) PADA TIKUS PUTIH GALUR WISTAR

Fransiska Maria Christianty, Lina Winarti
Fakultas Farmasi Universitas Jember

ABSTRACT

*One of the empirical effects of black cumin seed or jinten hitam (*Nigella sativa* L.) is the agent of abortivum. Fenugreek seeds should not be prescribed medicinally for pregnant women since they can induce uterine contraction. The objectives of this study are to know whether the flavour mixture of black cumin seed, fenugreek, and ginseng can cause abnormalities or congenital malformation to the rat foetus and also whether the congenital malformation or birth defect have relationship significantly with the dosage given. The mixing was given orally to pregnant rats on the 7th day until 15th day of pregnancy to observe the sum of foetus, living foetus, fetal death, resorption (foetus biometric) and congenital malformation (gross morphology). The results indicated that there were many effects of the mixture toward rat foetus, such as the decrease of weight and length, increase of resorption and fetal death, but statistically not significant, except weight of foetus. The dosage of 520; 1697,8; 5543,3 mg/kg of body weight didn't show abnormalities or congenital malformation.*

Keywords : teratogenic, black cumin, fenugreek, ginseng

Korespondensi (Correspondence): Fransiska Maria Christianty, Jl. Kalimantan 1/2 Kampus Tegal Boto, Jember, Email: fransiska_farmasi@yahoo.com HP: 081336690096

Serbuk biji jinten hitam, biji kelabet, dan ginseng merupakan obat tradisional yang dikombinasikan dalam bentuk sediaan dalam kapsul dan telah digunakan oleh masyarakat secara luas sebagai alternatif pengobatan penyakit dan pemeliharaan kesehatan. Adapun komposisi dari campuran serbuk tersebut adalah 65% jinten hitam, 15% kelabet, 15% ginseng, serta sisanya adalah bahan pengisi. Campuran serbuk tersebut secara umum digunakan untuk membantu meningkatkan stamina dan daya tahan tubuh, memperbaiki fungsi sel otak, kinerja jantung, sistem hormonal, menurunkan kolesterol darah dan kadar glukosa darah, dan lain sebagainya.

Jinten hitam dipercaya dapat menyembuhkan banyak penyakit. Efek penggunaan jinten hitam dapat digunakan sebagai pencegah muntah, pencakar, pengkelat, pengobatan pasca persalinan,¹ stimulan, emenagoga, galagtoga, dan diaforetika.² Fenugreek (biji kelabet) berkhasiat sebagai stimulan, obat gangguan ginjal, karminatif dan tonikum.³ Ginseng dapat melancarkan sirkulasi darah ke seluruh organ tubuh seperti otak, jantung, hati, dan ginjal, sehingga suplai oksigen dan nutrisi menjadi lebih banyak.²

Terbatasnya bukti-bukti ilmiah mengenai obat tradisional memerlukan pengujian lebih lanjut mengenai khasiat dan toksisitas obat tradisional tersebut. Uji toksisitas dilakukan sebagai langkah awal setelah obat tradisional tersebut terbukti berkhasiat. Pada penelitian sebelumnya, telah dilakukan uji ketoksikan akut terhadap campuran serbuk biji jinten hitam, biji kelabet, dan ginseng diperoleh harga LD50 semu sebesar 8336,71 mg/kg BB.⁴ Selain uji ketoksikan akut, uji ketoksikan khas lain yang harus dilakukan

adalah uji teratogenik. Uji teratogenik merupakan uji yang harus dikerjakan bila pemakaian klinis obat diberikan pada masa-masa organogenesis dan kehamilan. Uji ini penting dilakukan mengingat kemungkinan konsumen pemakainya adalah wanita hamil yang menggunakan campuran ketiga serbuk tersebut sebagai suplemen tambahan dan menjaga kesehatan tubuh.

Studi di beberapa negara menunjukkan bahwa wanita hamil perlu mengkonsumsi obat-obatan karena beberapa keluhan, antara lain sakit otot, ketidaknyamanan sistem saluran cerna, flu, infeksi, serta kebutuhan akan suplemen tambahan seperti vitamin.⁵ Dalam hal ini obat tradisional masih menjadi pilihan utama karena adanya anggapan bahwa efek sampingnya lebih rendah daripada obat modern. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Yin *et al*, ternyata tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara obat modern dengan obat tradisional dalam potensi teratogeniknya.⁶

Efek teratogenik obat tradisional diketahui terjadi pada banyak kasus. Hal ini karena zat kimia yang terdapat dalam obat tradisional ditransportasikan melalui plasenta yang dapat menyebabkan efek toksik pada pertumbuhan janin yang sensitif.⁷ Jinten hitam tidak disarankan untuk dikonsumsi selama masa kehamilan. Namun belum ada penelitian lebih lanjut mengenai hal tersebut. Fenugreek (biji kelabet) juga tidak lagi digunakan secara medis untuk wanita hamil sejak diketahui dapat menginduksi terjadinya kontraksi uterus.^{8,9} Sementara itu, tidak dilaporkan adanya efek teratogenik penggunaan ginseng sebagai obat tradisional.

Melihat kondisi tersebut, perlu sekali untuk dilakukan pengujian teratogenik dari campuran serbuk biji jinten hitam, kelabet, dan ginseng terhadap hewan coba, dalam hal ini tikus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah campuran tersebut dapat menyebabkan kelainan atau cacat bawaan pada janin tikus yang dikandung serta apakah kelainan atau cacat bawaan tersebut terkait dengan dosis campuran serbuk yang dipejankan.

BAHAN DAN METODE

Bahan dan Alat

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah campuran serbuk biji jinten hitam, biji kelabet, dan ginseng dalam kapsul yang diproduksi oleh PT Alomampa Persada dan diperoleh dari PT Ahad Net. Untuk mendapatkan sediaan uji dibuat dengan cara sebagai berikut. Larutan PVP dibuat dengan melarutkan sejumlah tertentu serbuk PVP dalam aquades hingga diperoleh larutan PVP 10% kemudian disuspensikan dengan campuran serbuk biji jinten hitam, biji kelabet, dan ginseng. Untuk pembedahan dan pemeriksaan janin, diperlukan dietil eter dan lautan fisiologis.

Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian adalah tikus putih galur Wistar yang diperoleh dari Laboratorium Biomedik, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya. Kriteria yang diperlukan adalah tikus putih galur Wistar umur 2 - 3 bulan, sehat, berat badan lebih kurang 200 g. Hewan uji terpilih, setelah diadaptasikan dengan suasana laboratorium selama 1 minggu, kemudian dikelompokkan secara acak dalam 4 kelompok, yaitu 3 kelompok dosis ditambah 1 kelompok kontrol negatif. Masing-masing kelompok tersebut terdiri dari 8 ekor tikus.

Adapun peralatan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain peralatan gelas yang lazim digunakan (beker glass, gelas ukur, pengaduk, labu takar, pipet, gelas arloji), neraca analitik, mortir dan stamper, magnit stirrer, spuit injeksi per oral 5,0 ml, peralatan bedah (gunting, scalpel, pinset), meja operasi, mikroskop, dan timbangan tikus.

Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah rancangan acak lengkap (RAL). Percobaan dibagi menjadi empat kelompok, yang terdiri dari satu kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan dengan peringkat dosis yang berbeda. Pengelompokan tersebut adalah sebagai berikut:

Perlakuan I: sediaan uji dengan dosis 520 mg/kg BB
Perlakuan II: sediaan uji dengan dosis 1697,8 mg/kg BB
Perlakuan III: sediaan uji dengan dosis 5543,3 mg/kg BB
Kontrol : larutan PVP 10% dosis 2000 mg/kg BB.

Data pengamatan terhadap biometrika janin dianalisis dengan uji analisis varian (ANOVA) satu arah. Bila menunjukkan perbedaan bermakna, dilanjutkan dengan uji LSD dengan taraf kepercayaan 95%. Untuk data gros morfologi dan jumlah janin mati dilakukan analisis *Chi kuadrat*.

Prosedur Pengujian

A. Pemeriksaan Daur Estrus

Hewan uji sebelum dikawinkan, dilakukan pemeriksaan daur estrus untuk mengetahui keteraturan daur estrus sehingga dapat diketahui kapan tikus betina siap untuk dikawinkan. Pemeriksaan daur estrus dilakukan dengan metode usap vagina. Cairan apus vagina yang diperoleh ditetaskan pada gelas obyektif dan diamati tipe sel-sel epitel apus vagina di bawah mikroskop. Berdasarkan temuan tipe sel tersebut, selanjutnya ditentukan fase daur estrus yang sedang dialami oleh hewan uji. Setelah 4 hari dilakukan pemeriksaan ulang untuk memastikan keteraturan daur estrus. Hewan uji yang menunjukkan daur estrus teratur, dipersiapkan untuk dikawinkan, guna pengujian keteratogenikan obat.

B. Pengawinan dan Penetapan Masa Bunting

Hewan uji yang memiliki daur estrus teratur, selanjutnya dikawinkan dengan pejantan. Tikus betina yang sedang berada dalam fase proestrus pada pagi dan sore hari, dimasukkan dalam satu kandang dengan pejantannya (jam 5-6 sore merupakan waktu yang paling disenangi). Pagi hari berikutnya, tikus betina dipisahkan dari pejantan, dan diperiksa apus vaginanya secara mikroskopis. Bila dalam apus vagina terlihat adanya sperma, berarti telah terjadi perkawinan. Hari ke nol masa bunting hewan uji dihitung sejak ditemukannya sperma dalam apus vagina.

C. Pemberian Dosis Sediaan Uji

Sediaan uji dalam bentuk suspensi diberikan lewat jalur oral dengan spuit injeksi dan jarum oral. Hewan uji terlebih dahulu ditimbang untuk menentukan volume sediaan uji yang akan diberikan sesuai dengan peringkat dosisnya. Pemberian sediaan uji dilakukan selama masa organogenesis, yaitu mulai hari ke-7 masa bunting sampai hari ke-15 kebuntingan dengan interval sekali sehari. Untuk kelompok kontrol dipejani dengan larutan PVP 10% dengan dosis 2000 mg/kg BB.

D. Pemeriksaan dan Pengamatan

Masa pengamatan dimulai sejak diakhirinya masa bunting hewan uji, yakni 12-14 jam sebelum waktu kelahiran normal (hari ke-20) melalui bedah caesar. Hewan uji ditimbang dan dianestesi dengan dietil eter, kemudian induk dibedah sampai terlihat uterus yang berisi janin, uterus dan korpora lutea dikeluarkan, kemudian uterus dipisahkan dari korpora lutea. Dinding uterus disayat secara longitudinal untuk mengeluarkan janin

yang ada di dalamnya, lalu janin dipisahkan dari plasenta. Janin, uterus dan korpora lutea kemudian diamati. Pengamatan biometrika yang dilakukan terhadap janin meliputi: (a) jumlah total janin; (b) jumlah janin hidup, yaitu janin yang berkembang penuh dan merespon sentuhan; (c) jumlah janin mati, yaitu janin yang berkembang penuh dan tidak ada tanda-tanda autolisis tetapi tidak merespon sentuhan; (d) jumlah korpora lutea; dan (e) jumlah tempat implantasi.

Janin dan plasenta ditimbang secara terpisah untuk memperoleh data bobot janin dan bobot plasenta, serta diukur panjang janinnya. Angka resorpsi awal dihitung dengan mengurangkan jumlah korpora lutea dengan jumlah implantasi. Sedangkan angka resorpsi akhir diperoleh dari selisih jumlah tempat implantasi dengan jumlah total janin. Selanjutnya dilakukan pengamatan gros morfologi terhadap adanya cacat bentuk luar tubuh dan dapat diketahui jumlah janin cacat (cacat makroskopis).

HASIL DAN DISKUSI

Pemeriksaan Daur Estrus dan Pemejanaan Sediaan Uji

Pada uji teratogenik digunakan 32 ekor tikus yang sengaja dibuat bunting. Sebelumnya, dilakukan pengecekan keteraturan daur estrus dari tikus betina dan diperoleh hasil seperti ditunjukkan pada Gambar 1. Daur estrus ini merupakan daur dimana tikus betina sudah mau menerima pejantan. Jika sudah terjadi perkawinan maka tikus jantan dipisahkan dari tikus betina dan dihitung mulai hari ke-nol. Pemaparan

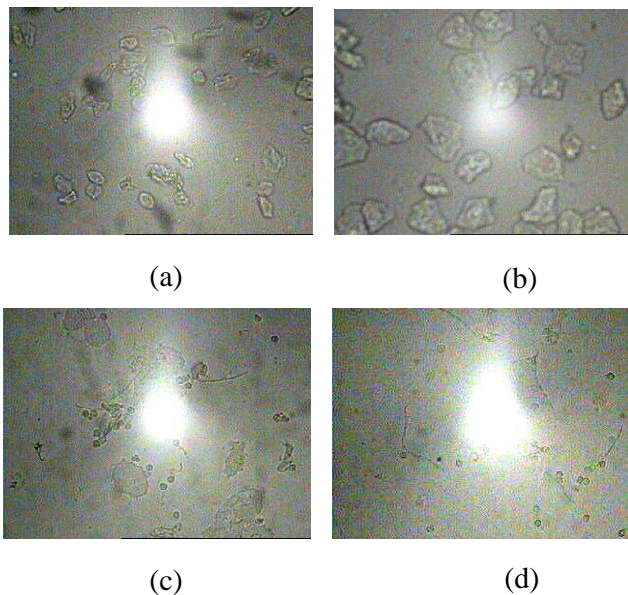
sediaan dilakukan pada waktu organogenesis, yaitu pada hari ke-7 sampai ke-15 masa kebuntingan.¹⁰ Pada tahap ini, sel secara intensif mengalami diferensiasi, gerakan morfogenesis dan organisasi. Embrio sangat rentan terhadap teratogen sehingga setiap gangguan dalam diferensiasi sel selalu mengakibatkan kelainan bawaan.¹¹ Kelainan ini bervariasi mulai dari kecacatan struktural (malformasi), hambatan pertumbuhan, penurunan fungsi organ, samapi kematian. Pada manusia dapat menimbulkan keguguran, sedang pada Rodensia menimbulkan resorpsi.¹²

Biometrika Janin

Biometrika janin meliputi resorpsi awal dan akhir, jumlah total janin, janin hidup, janin mati, bobot janin, bobot plasenta, dan panjang janin.

a. Resorpsi

Resorpsi awal ditentukan dengan menghitung selisih antara jumlah korpora lutea dengan jumlah janin. Dari pengertian tersebut diasumsikan bahwa resorpsi awal terjadi sebelum janin sempat terbentuk dan menempel dalam uterus walaupun benih janin sudah ada, yang dapat dilihat dari jumlah korpora luteanya. Jumlah korpora lutea umumnya bersesuaian dengan jumlah implantasi karena korpora lutea adalah petunjuk folikel yang berovulasi dan berubah menjadi badan hormonal yang berperan dalam mempertahankan kebuntingan.¹³ Resorpsi awal ini terjadi saat ovum yang telah dibuahi belum sempat terimplantasi, yaitu terjadi proliferasi sel pada fase morula.¹⁴

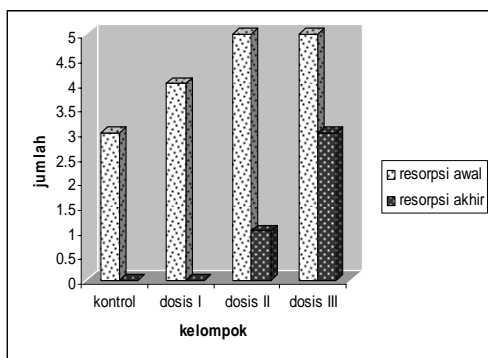


Gambar 1. Daur Estrus, a) Fase Proestrus; (b) Fase Estrus; (c) Fase Metestrus; (d) Fase Diestrus Perbesaran 125 x

Resorpsi akhir menunjukkan tidak bisa berkembangnya janin pada tempat implantasi menjadi janin yang normal. Resorpsi akhir merupakan selisih dari tempat implantasi dengan jumlah janin. Untuk tikus, implantasi yang menunjukkan adanya karakteristik janin tetapi mengalami autolisis digolongkan sebagai embrio yang mengalami resorpsi akhir.¹³ Apabila itu terjadi maka kita akan menemukan tempat implantasi yang tidak ada janin maupun plasenta yang menempel pada uterus.

Embrio resorpsi dijumpai pada kelompok kontrol dan jumlahnya semakin meningkat seiring dengan meningkatnya dosis pemberian sediaan uji. Data histogram pada Gambar 2 menunjukkan bahwa jumlah embrio yang mengalami resorpsi awal lebih banyak daripada embrio yang mengalami resorpsi akhir. Hal ini menunjukkan bahwa lebih banyak terjadi kematian embrio sebelum janin terimplantasi pada uterus.

Pada gambar di bawah terlihat bahwa jumlah embrio teresorpsi, baik resorpsi awal maupun resorpsi akhir menunjukkan adanya peningkatan apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Namun hasil uji Anava satu arah menunjukkan signifikansi sebesar 0,944 untuk resorpsi awal dan 0,242 untuk resorpsi akhir, yang artinya bahwa perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna.



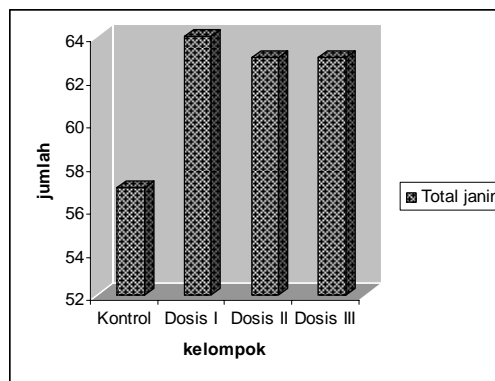
Gambar 2. Histogram Embrio Teresorpsi

Hal tersebut sesuai dengan pernyataan Harbinson dalam Utami, bahwa agen yang bersifat teratogenik dapat menimbulkan kematian di dalam uterus yang diikuti dengan abortus spontan bahkan terjadi resorpsi.¹⁵ Adanya resorpsi ini didukung oleh pernyataan Brown dan Chevallier yang menyatakan bahwa kelabet dapat menginduksi terjadinya kontraksi uterus yang menyebabkan janin mengalami resorpsi.^{8,9} Selain itu diduga kandungan saponin yang terdapat dalam biji jinten hitam dan ginseng juga turut berperan. Saponin bersifat sebagai antiestrogen atau dapat disintesis menjadi antiestrogen di dalam tubuh.¹⁶ Salah satu efek antiestrogen dapat menyebabkan terjadinya atrofi endometrium, sehingga meskipun pada

tikus terjadi fertilisasi, proses implantasi akan terganggu.¹⁷

b. Jumlah total janin dan janin mati

Hasil uji teratogenik campuran serbuk biji jinten hitam, kelabet, dan ginseng terhadap parameter jumlah total janin dengan jumlah induk sebanyak delapan ekor tiap kelompok ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Histogram total janin

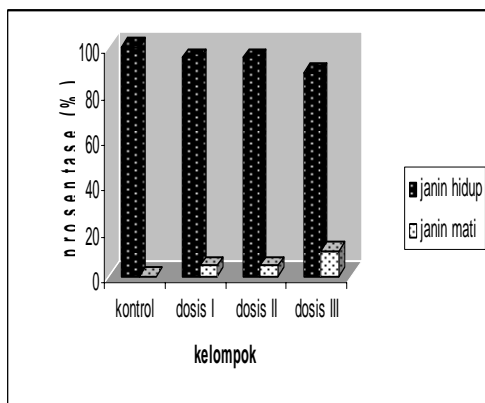
Data menunjukkan bahwa terdapat perbedaan antara jumlah total janin pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan, meskipun hasil uji statistik dengan Anava satu arah menyatakan bahwa perbedaan tersebut tidak bermakna (sig 0,785). Berdasarkan histogram tersebut, jumlah total janin pada kelompok kontrol justru lebih kecil daripada kelompok perlakuan. Hal ini disebabkan oleh faktor biologis (faktor internal) hewan coba yang tidak bisa dikendalikan. Faktor ini dapat dikurangi atau dieleminasi dengan melakukan eksplorasi jumlah janin tikus sebelum uji teratogenik yang sebenarnya, yaitu tikus-tikus tersebut dikawinkan dan dibiarkan melahirkan anaknya. Hanya tikus-tikus dengan jumlah anak yang sama yang digunakan pada uji teratogenik yang sebenarnya. Faktor ini juga dapat diperkecil dengan memperbanyak jumlah tikus dalam tiap kelompok.¹¹

Pemberian sediaan uji juga cenderung menyebabkan penurunan jumlah janin hidup dan peningkatan jumlah kematian janin. Meskipun secara statistik peningkatan jumlah kematian janin tersebut tidak bermakna, namun prosentase kematian janin pada dosis 5543,5 mg/kg BB sebesar 11,1% merupakan angka yang cukup besar. Menurut Wilson bahwa dalam kisaran dosis embriotoksik, peningkatan dosis yang diberikan akan menyebabkan peningkatan terjadinya respon.¹² Respon tersebut dapat berubah, mulai dari penghambatan pertumbuhan fetus menjadi malformasi, dan akhirnya terjadi kematian di dalam uterus.

Tabel 1. Data Σ Janin Hidup dan Janin Mati

Kelompok	Perlakuan	Σ induk	Σ janin hidup	Σ janin mati
I	Kontrol	8	57	0
II	Dosis I	8	61	3
III	Dosis II	8	60	3
IV	Dosis III	8	56	7

Data parameter jumlah janin hidup dan janin mati ditunjukkan pada Tabel 1. Pemberian sediaan uji juga cenderung menyebabkan penurunan jumlah janin hidup dan peningkatan jumlah kematian janin. Pada kelompok kontrol, janin 100% dalam keadaan hidup. Kematian janin terjadi pada berbagai tingkat dosis, mulai dari dosis terendah sampai tertinggi, dengan prosentase berturut-turut sebesar 4,7%; 4,8%; dan 11,1 %. Angka kematian janin pada dosis 520 mg/kg BB dan 1697,8 mg/kg BB yang terjadi masih tergolong rendah, yakni kurang dari 10%. Namun, pada dosis 5543,5 mg/kg BB kematian yang terjadi cukup tinggi. Prosentase kematian janin tersebut ditunjukkan pada Gambar 4.



Gambar 4. Histogram Prosentase Janin Hidup dan Janin Mati

Data janin mati selanjutnya dianalisis dengan Uji Chi-Kuadrat dan diperoleh hasil seperti ditunjukkan pada Tabel 2. Harga χ^2 tabel pada db=2 dan α 0,05 untuk data janin mati adalah 4,3027. Nilai χ^2 hitung lebih kecil dari χ^2 tabel, demikian pula signifikansi yang lebih besar dari 0,05 maka sehingga H_0 diterima, artinya antara jumlah janin mati tidak berkaitan dengan perbedaan pada kelompok perlakuan (perbedaan dosis).

Tabel 2. Hasil Analisis Chi-Kuadrat Jumlah Janin Mati

Data	χ^2 hitung	χ^2 tabel	db	Signifikansi
Janin mati	2,462	4,3027	2	0,292

c. Bobot janin, bobot plasenta dan panjang janin

Bobot janin dipengaruhi oleh pertambahan bobot induk selama

kebuntingan yang sangat dipengaruhi oleh asupan makanan dari induk, bobot induk, jumlah janin yang dikandung, serta waktu pembedahan. Jika induk mengandung janin yang jumlahnya relatif banyak, maka janin yang dikandung biasanya mempunyai bobot yang relatif kecil.¹¹ Adanya aksi teratogenik akan menyebabkan adanya perbedaan dengan bobot janin kontrol. Data parameter bobot janin ditunjukkan pada Tabel 3 sebagai berikut.

Tabel 3. Data Rata-Rata Bobot Janin

Kelompok	Perlakuan	Σ induk	Rata-rata Bobot Janin (gram)
I	Kontrol	8	4.9068 \pm 0.0710
II	Dosis I	8	4.7634 \pm 0.1136
III	Dosis II	8	4.7835 \pm 0.1432
IV	Dosis III	8	4.7780 \pm 0.0944

Analisis statistik dengan Anava untuk parameter bobot janin menunjukkan hasil terdapat perbedaan yang bermakna (sig 0,048). Analisis lanjutan dengan uji LSD, seperti yang ditunjukkan pada Tabel 4 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Meskipun pada kelompok perlakuan terjadi penurunan bobot janin yang cukup besar dibandingkan dengan kontrol, namun perbedaan bobot janin antar kelompok perlakuan sendiri tidak bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa berapapun besar dosis sediaan uji yang diberikan (dalam kisaran 0,5 – 5,5 g/kg BB) tidak menimbulkan efek yang berbeda secara bermakna.

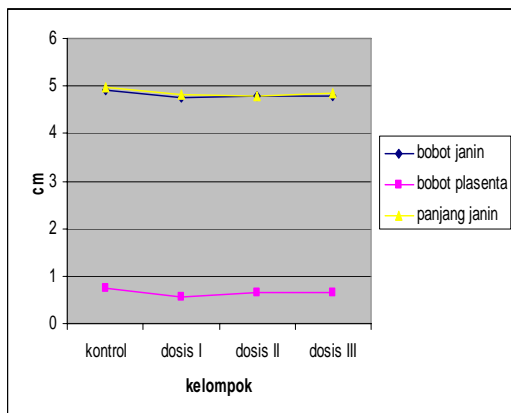
Tabel 4. Hasil Uji LSD pada α 0.05

Kelompok	Beda rata-rata	Signifikansi	
Kontrol	Dosis I	0,143463*	0,014
	Dosis II	0,123388*	0,033
	Dosis III	0,128850*	0,026
Dosis I	Kontrol	-0,143463*	0,014
	Dosis II	-0,020075	0,715
	Dosis III	-0,014613	0,790
Dosis II	Kontrol	-0,123388*	0,033
	Dosis I	0,020075	0,715
	Dosis III	0,005462	0,921
Dosis III	Kontrol	-0,128850*	0,026
	Dosis I	0,014613	0,790
	Dosis II	-0,005462	0,921

Pada histogram yang ditunjukkan oleh Gambar 5 di bawah, terlihat adanya kecenderungan yang sama untuk parameter bobot janin, bobot plasenta, dan panjang janin. Grafik di bawah ini menunjukkan terjadinya penurunan nilai pada parameter bobot janin, bobot plasenta, dan panjang janin.

Meskipun menunjukkan tren yang sama dengan bobot janin, hasil analisis Anava satu arah untuk parameter bobot plasenta dan panjang janin menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna baik antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan, maupun antar kelompok perlakuan sendiri. Hal ini terlihat dari

harga signifikansinya yang lebih besar dari 0,05 (Sig 0,097) untuk bobot plasenta dan Sig 0,363 untuk panjang janin.



Gambar 5. Grafik Bobot Janin, Plasenta, dan Panjang Janin

Penurunan bobot janin ini kemungkinan dikarenakan kurangnya asupan gizi janin selama dalam uterus.¹⁸ Welter *et al* dalam Mufidah menyatakan bahwa senyawa yang bersifat toksik secara fisiologis menyebabkan terjadinya vasokonstriksi pada pembuluh darah yang menghubungkan uterus dengan plasenta.¹⁹ Penyempitan pembuluh darah ini mengakibatkan berkurangnya suplai nutrisi yang dibutuhkan embrio karena semua kebutuhan embrio harus melewati plasenta. Selain itu, Sa'roni menyatakan bahwa gangguan implantasi dapat mengakibatkan terjadinya penurunan bobot uterus.¹⁷ Penurunan bobot uterus tentunya akan berpengaruh terhadap bobot janin.

Terdapat hubungan berbanding lurus antara bobot janin dengan bobot plasenta, dimana makin besar bobot janin tentunya makin besar pula bobot plasenta. Hal ini terkait dengan fungsi plasenta sebagai *organ* dalam pemenuhan kebutuhan nutrisi janin yang berhubungan langsung dengan janin.²⁰ Sehingga pada janin dengan bobot yang besar tentunya memerlukan lebih banyak asupan gizi.

Data panjang janin juga dapat dihubungkan dengan bobot janin bila efek teratogen zat tidak tampak begitu nyata. Menurut Wilson, penurunan berat badan dan panjang fetus merupakan bentuk teringan dari efek suatu senyawa yang bersifat teratogenik.¹² Penurunan berat badan dan panjang janin ini merupakan indikator terjadinya hambatan pertumbuhan akibat gangguan terhadap proses-proses yang *mendasari* pertumbuhan (pembelahan sel, metabolisme, dan sintesis) yang biasanya terjadi pada tahap fetus atau janin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna terhadap parameter panjang janin, artinya campuran ketiga serbuk tidak mempengaruhi panjang

janin yang dikarenakan pemejanaan pada masa embriogenesis.

Gross Morfologi

Gross morfologi merupakan pengamatan *adanya* cacat bentuk luar tubuh janin, yaitu meliputi kelengkapan tangan dan kaki, ekor, telinga, mata, bibir, celah langit, kongesti, dan kekerdilan.¹³ Pengamatan dilakukan secara makroskopis. Pengamatan terhadap morfologi janin membuktikan bahwa campuran serbuk biji jinten hitam, kelabet, dan ginseng tidak bersifat teratogenik karena tidak ditemukan adanya cacat (malformasi) pada seluruh janin.

Adapun data gross morfologi *diperoleh* dari pengamatan adanya cacat makroskopis menggunakan kaca pembesar dengan hasil sebagai berikut.

Tabel 5. Data Σ Cacat Makroskopis

Kelompok	Perlakuan	Σ induk	Σ Cacat Makroskopis
I	Kontrol	8	0
II	Dosis I	8	0
III	Dosis II	8	0
IV	Dosis III	8	0

KESIMPULAN

Campuran serbuk biji jinten hitam, kelabet, dan ginseng pada dosis 520 mg/kg BB, 1697,8 mg/kg BB, dan 5543,317 mg/kg BB tidak menimbulkan *kelainan* atau cacat bawaan pada janin tikus dikarenakan secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada tiap-tiap parameter, hanya terjadi penurunan bobot janin namun tidak berkaitan dengan perbedaan dosis campuran serbuk tersebut.

SARAN

Perlu dilakukan uji teratogenik campuran serbuk biji jinten hitam, kelabet, dan ginseng pada jenis hewan coba yang kekerabatannya lebih dekat dengan manusia, karena ada kemungkinan suatu senyawa uji yang efek teratogeniknya tidak nyata pada hewan uji belum tentu tidak berbahaya bagi manusia dan sebaliknya. Selain itu, uji efek teratogenik perlu dicoba lagi pada jumlah binatang yang lebih banyak dengan beberapa dosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Depkes RI. *Tumbuhan Obat Indonesia*. Jilid I. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1985.
2. Depkes RI. *Materia Medika*. Jilid III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979.
3. Dirjen POM. *Informasi Simplisia Asing*. Jakarta: Direktorat Pengawasan Obat

- Tradisional, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. 1995.
4. Winarti, L. Uji Ketoksikan Akut Campuran Serbuk Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* L.), Biji Kelabet (*Trigonella foenum-graecum* L.), dan Ginseng *Panax ginseng* C.A. Mey.) pada Tikus Putih Galur Wistar. *Skripsi*. 2003.
 5. Crowter, C. and Henry, A. The MAP Study: Patterns of Medication Use during and Prior to Pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2000. 40(2):165-72
 6. Yin, Ping, Yee, dan Peng. Are Herbal Medicinal Products Less Teratogenic than Western Pharmaceutical Products. *Acta Pharmacol Sin*. 2002. 23(12):1169-72
 7. Saad, Azaizeh, Hijleh, and Said. Safety of Traditional Arab Herbal Medicine. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2006. 3(4):433-9
 8. Brown, D. *Encyclopedia of Herbs and Their Uses*. London: Dorling Kindersley. 1995.
 9. Chevallier, Andrew. *The Encyclopedia of Medicinal Plants*. 1st edition. London: Dorling Kindersley. 1996.
 10. Loomis. *Toksikologi Dasar*. Diterjemahkan oleh Donatus, I.A. Edisi Ketiga. Semarang: IKIP Semarang Press. 1978.
 11. Taylor, P. *Practical Teratology*. London: Academic Press Harcourt Brace Javanich Publisher. 1986.
 12. Wilson, J. G. *Teratology Principles and Techniques*. London: Wilson and J. Warkany, University of Chichago Press. 1964.
 13. Hutahean, S. *Prinsip-Prinsip Uji Toksikologi Perkembangan*. Digitized by USU digital library. 2002. [<http://repository.usu.ac.id/bitstream/123456789/831/1/Toksikologi.pdf>]
 14. Rugh, R. *The Mouse: Its Reproduction and Development*. Minea Pollis: Burgers Publishing Co. 1968.
 15. Utami, E.T. Pengaruh Ekstrak Buah cabe Jawa (*Piper Retrofractum* L.) terhadap Implantasi dan Perkembangan Fetus Mencit (*Mus musculus* L.). *Skripsi*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada. 2001.
 16. Sa'roni, A. Pengaruh Infus Buah *Foeniculum vulgare* Mill pada kehamilan tikus Putih serta Toksisitas Akutnya pada Mencit. *Skripsi*. Jakarta: Puslitbang Farmasi, Depkes RI. 2001.
 17. Sa'roni, A. *Pengaruh Beberapa Tanaman/Bagian Tanaman terhadap Sistem Reproduksi pada Tikus Putih serta Keamanan Pemakaiannya*. Jakarta: Puslitbang Farmasi, Depkes RI. 1996.
 18. Panjaitan, R.G.P. *Bahaya Gagal Hamil yang Diakibatkan Minuman Beralkohol*. Bogor, IPB. 2003.
 19. Mufidah. Pemanfaatan Curcumin untuk Mengeleminisir Pengaruh Nikotin terhadap Kelainan Eksternal Pralahir Mencit. *Skripsi*. Jember: Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan. 2003.
 20. Nindya, S. *Perubahan Farmakokinetik Obat pada Wanita Hamil dan Implikasinya secara Klinik*. Manado: Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi. 2001